FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1966 n° 393

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'état)

par

Jean-Claude, Jacques, Stéphane GIRARD

(externe des Hôpitaux de Paris)

né à Paris, le 23 Janvier 1939

Présentée et soutenue publiquement le 1966

INTERET DU TEST SUDORAL A LA NINHYDRINE DANS LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE HANSEN

Président : M.F.P. MERKLEN, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1966 n°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d'état)

par

Jean-Claude, Jacques, Stéphane GIRARD

(externe des Hôpitaux de Paris)

né à Paris, le 23 Janvier 1939

Présentée et soutenue publiquement le 1966

INTERET DU TEST SUDORAL A LA NINHYDRINE DANS LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE HANSEN

Président : M.F.P. MERKLEN, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Leiong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents,

A ma femme,

A ma fille,

A ma famille,

A mes amis.

A mes parents,

A ma femme,

A ma fille,

A ma famille,

A mes amis.

A Monsieur le Professeur Felix-Pierre MERKLEN

- Professeur de Pathologie Expérimentale et Comparée à la Faculté de Médecine de PARIS
- Membre de l'Académie nationale de Médecine
- Médecin de l'Hôpital St. Louis.

qui nous a donné le sujet de cette thèse, nous a aidé dans sa réalisation et nous a fait le grand honneur d'en accepter la présidence.

En remerciement de l'accueil qu'il nous a réservé dans son service et dans son laboratoire, et de l'extrême bienvaillance qu'il a eu à notre égard.

A Monsieur le Professeur Robert DEGOS

- Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
- Médecin de l'Hôpital St. Louis

qui nous a fait bénéficier de son enseignement en Dermatologie.

En témoignage respectueux.

A Monsieur le Docteur François COTTENOT

Maître de Conférences Agrégé

à la Faculté de Médecine de Paris.

En témoignage de notre reconnaissance pour la sollicitude et la grande patience avec laquelle il nous a si souvent aidé et conseillé, et particulièrement dans la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Docteur Claude MIKOL

Maître de Conférences Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hopitaux.

En témoignage de notre gratitude pour les conseils et l'enseignement qu'il nous a prodigués et qui nous furent dès plus profitables.

A mes maîtres d'externat

Monsieur le Professeur R. BENDA

Monsieur le Professeur Agrégé R. KUSS

A tous ceux qui m'ont tant aidé au cours de mes études par leur enseignement et leur bienveillance, et particulièrement à

Monsieur le Docteur M. RENOUX, Maître de Conférences Agrégé

Monsieur le Docteur H. DESCOMPS

Monsieur le Docteur A. SIBOULET

Monsieur le Docteur G..R MELKI

Monsieur le Docteur J. BERTAUD

Mademoiselle le Docteur M.F. MERKLEN

Monsieur le Docteur P. LAFARGE

A tous ceux qui m'ont aidé dans ce travail.

INTRODUCTION

Le test sudoral à la ninhydrine consiste en l'appréciation de la réponse sudorale après ionophorèse d'une substance parasympathomimétique, l'acétylcholine : l'application d'un papier-test absorbe la sueur, puis la sudation est révélée par une réaction colorée qui se produit entre certains composants de la sueur et la ninhydrine.

La suppression de la sudation est particulièrement importante à déceler sur les éléments cutanés récents, plus ou moins discrets, d'une lèpre débutante, car le diagnostic de lèpre doit être posé le plus précocement possible afin de mettre en jeu très rapidement le traitement efficace, et, du fait des conséquences sociales de ce diagnostic et de la longue durée du traitement, il faut qu'il repose sur des bases positives indiscutables en l'absence de la mise en évidence du bacille de Hansen, pratiquement non décelable dans de multiples formes de la maladie.

La certitude de maladie de Hansen dans ces formes non bacillifères sera d'autant plus grande que le nombre d'arguments diagnostiques positifs sera plus élevé : l'interrogatoire permet de préciser la notion du contage possible d'après l'origine du malade ou du fait d'une résidence ou d'un séjour en zone endémique : l'examen clinique fait le plus souvent suspecter la lèpre sur ses manifestations tégumentaires ou nerveuses et conduit à entreprendre un certain nombre d'examens complémentaires. En l'absence d'une recherche positive de bacille de

Hansen sur un frottis biopsique ou dans le mucus nasal, la lépromino-réaction n'ayant qu'une valeur de qualification biologique sans réelle portée diagnostique, restent classiquement l'examen histologique d'une biopsie lésionnelle (qui peut donner des images difficiles à interpréter, voire dans les formes indéterminées sans aucun aspect caractéristique) et l'épreuve d'une médication d'activité éprouvée, mais de résultat souvent tardif ; le séro-diagnostic par immunofluorescence récemment mis au point sur bacille de Stefansky au pavillon de Malte, peut dans une lèpre au début correspondre à des dilutions restant dans des limites qui prêtent à discussion.

Le test de sudation a l'avantage d'être facilement réalisable et de permettre, dès le premier examen clinique du malade, de révéler une perturbation objective d'apparition précoce et, de plus, de lecture simple et quasi immédiate. Il vient déceler une atteinte nerveuse débutante sur un placard cutané même peu étendu, alors que l'exploration de la sensibilité superficielle est fréquemment peu précise et nécessite une participation subjective du malade souvent difficile (enfant ; personne non coopérante ou émotive ; fréquentes réponses imprécises, contradictoires et erronnées).

Quant au test à l'histamine, certes relativement rapide et facile à réaliser, il a l'inconvénient d'être difficile, voire impossible à lire sur des peaux sombres ou très pigmentées et de ne pas être toujours indolore.

L'anhydrose au cours de la lèpre est un symptôme connu et le test de sudation par ionophorèse fut préconisé en 1958 par GAY-PRIETO, BRUN et JADASSOHN. Le recours à la ninhydrine, couramment employée en chromatographie pour révéler les acides aminés, fut préconisé pour visualiser la sudation au niveau des empreintes digitales par ODEN et VON HOSTEIN en 1954, mais ne semble pas avoir été utilisé jusqu'ici par les léprologues.

Dans ce travail, nous exposerons d'abord les bases sur lesquelles repose ce test ; puis dans un second temps sa réalisation technique ; enfin, à travers quelques observations, les résultats que l'on peut en attendre.

HISTORIQUE

La suppression de la secrétion sudorale au niveau des lésions cutanées de la lèpre est connue depuis fort longtemps. Cette notion se trouve dans les textes anciens de l'Inde : dans le SUSHRUTA-SAMHITA, recueil médical datant de 600 ans avant J.C., au chapitre des affections du système nerveux, à la maladie VAT- SHONITA ou VAT-RAKTA, sont signalés : l'hyperesthésie, les fourmillements, l'anesthésie, la suppression des sueurs dans les territoires insensibles, les ulcérations spontanées et la formation de griffes.

Mais c'est bien plus récemment que quelques auteurs ont étudié cette absence de sudation et préconisé divers tests pour la mettre en évidence dans un but de diagnostic objectif de la maladie de Hansen.

L'étude de la physiologie de la sudation et de ses troubles d'étiologies diverses a suscité la mise au point de méthodes d'appréciations quantitatives et surtout qualitatives.

AUBERT, dès 1877, visualisait les empreintes sudorales au moyen d'un papier blanc qu'il traitait soit à l'aide de vapeurs icdées (obtenant ainsi une coloration bleue), soit par une solution de protonitrate de mercure (obtenant un pointillé noirâtre), soit par une solution de nitrate d'argent (obtenant une coloration noir-violet après exposition à la lumière).

La sudation a pu aussi être observée directement au microscope, photographiée ou cinématographiée à travers un prisme à refléxion totale (WALKER et NETSKI), ou recueillie à l'aide d'un tube capillaire dans le conduit sudorifère, ou appréciée en étudiant la résistance galvanique de la peau.

Parmi les différentes méthodes utilisant des réactifs colorés, il faut citer :

- le mélange iode -amidon (MINOR)
- la quinizarine (GUTTMANN)
- une solution alcoolique de perchlorure de fer (SILVERMANN et POWELL)
- un indicateur alcalin à base de bleu de bromophénol ou de bromothymol (SULZBERGER), méthode utilisée par MANUILA, WERNER, JADASSOHN.

D'autres procédés provoquent auparavant la secrétion sudorale à l'aide d'agents pharmaco-dynamiques, tels que :

a) la pilocarpine par voie intradermique, l'observation se faisant
   - soit directement ou à la loupe (DUBOIS et DEGOTTE),
   - soit par mélange d'iode -amidon (SMITH) ;

b) le mécholyl par voie intra -dermique (métacholine ou acétyl-béta- méthylcholine) (ARNAULD).

GAY- PRIETO-, BRUN et JADASSOHN utilisent une technique

d'introduction de l'agent pharmacodynamique à l'aide d'un appareil d'ionophorèse, - ce qui sera employé au cours de ce travail -, puis appliquent un papier-test au bleu de Prüsse ou au bleu de bromophénol. Cette méthode a été employée pour le diagnostic de la lèpre dans la brousse africaine, à la clinique de Madrid (GAY- PRIETO) et au Nigéria (MARTINEZ- DOMINGUEZ).

ODEN ET VON HOSTEIN, en 1954 publient un nouveau procédé de détection des empreintes digitales à l'aide d'un réactif utilisé en chromatographie pour la mise en évidence des acides aminés, la ninhydrine et utilisèrent ce procédé en criminologie ; il fut ensuite l'objet d'applications médicales par MOBERG en 1958 et étudié en 1962 par ISELIN, AFANASIEFF et RIMBAUD dans les lésions des nerfs du membre supérieur.

C'est une telle solution de ninhydrine que nous utiliserons.

CHAPITRE I

LES BASES DU TEST DE SUDATION DANS LA LEPRE

Après un court rappel anatomique et chimique, ce chapitre portera sur les bases physiologiques, afin de préciser les divers éléments sur lesquels repose ce test de sudation.

ANATOMIE

L'élimination aqueuse se fait par deux mécanismes, la perspiration invisible et la transpiration. C'est cette dernière qui nous intéresse.

Les glandes sudoripares, découvertes au début du 19è siècle, font partie des annexes de la peau et comprennent deux variétés :

a) les glandes apocrines siégeant dans certaines aires (aisselles, régions ano-génitales, et péri- mammelonnaires), en relation avec le développement sexuel, donnent une sueur riche en lipoïdes et odorante. Ces glandes ont peu d'intérêt quant au test que nous nous proposons de réaliser, car leur sécrétion, sous la dépendance des fibres sympathiques adrénergiques n'intéresse que des aires limitées du revêtement tégumentaire.

b) les glandes eccrines secrètent la sueur ordinaire, sont très nombreuses et disséminées en grand nombre sur toute la peau (plus de 2 millions, de 100 à 370 par cm2 env.), avec des zones d'abondance plus marquée (paumes, plantes, aisselles, poitrine). Ces glandes sont

formées de deux parties :

I- le peloton sudoripare (sécréteur) se trouve dans l'hypoderme. Il est constitué d'un tube enroulé sur lui-même qui comprend, à la coupe histologique, deux assises cellulaires cernant une petite lumière : l'assise interne formée de volumineuses cellules sécrétrices cylindriques, l'assise externe formée de cellules myo-épithéliales ; l'ensemble des deux assises est entouré d'une vitrée.

2- le canal sudorifère (excréteur) monte dans le derme, puis en spirale dans l'épiderme et présente à la coupe deux assises de petites cellules cubiques et une très petite lumière. Il s'abouche à la surface de la peau par un pore sudorifère.

Les glandes sudoripares eccrines sont innervées par des nerfs excito-sudoraux (GOLTZ 1875) dont la topographie est en résumé la suivante : leurs terminaisons enveloppent le glomérule d'une résille de fibrilles très nombreuses et très fines (ARNSTEIN) et les nerfs sécrétcires suivent le trajet des troncs nerveux principaux (LUCHSINGER, NEUMANN)

Les nerfs sécrétoires proviennent du système sympathique. La majorité passe par la chaine sympathique ganglionnaire (RICHTER), d'autres passent directement des racines rachidiennes à la périphérie ;plusieurs fibres pré-ganglionnaires convergent vers un seul nerf post-ganglionnaire. Le trajet des fibres dans la moelle est encore contreversé : BEATON et LEININGER trouvent surtout des fibres croisées dans les

faisceaux latéraux et antéro-latéraux, LIST et PEET des fibres homo-latérales.

Il existe des centres supérieurs et des centres médullaires de la sudation, dont la topographie exacte demeure discutée.

CHIMIE

La sueur eccrine contient :

- 99 % d'eau
- 0,5 % de sels minéraux
- 0,5 % de substances organiques dont :
  - 0,25 % d'urée
  - des amino-acides ; en moyenne 1 cc de sueur contient 0,44 mg d'acides aminés (HIER, CORNBLEET et BERGEIM 1946), dont certains ont été identifiés ;
  - acide aspartique
  - acide glutamique
  - sérine
  - thionine
  - alanine
  - valine
  - méthinone(PANKOW 1955)

Ces acides aminés augmentent dans la sueur lors de durs

labeurs (.IRAL, ZENIZEK 1955)

La sueur eccrine, dont le pH se trouve entre 4 et 6, doit cette acidité en partie aux amino-acides.

La ninhydrine teinte avec une grande sensibilité les acides aminés.

PHYSIOLOGIE

La sécrétion sudorale est sous la dépendance de plusieurs facteurs :

a) la circulation sanguine favorise par congestion vasculaire la sudation, bien que parfois celle-ci puisse coincider avec une vaso-constriction (sueur froide).

b) le système nerveux a en fait le rôle capital. Les nerfs excito-sudoraux, dont nous avons décrit ci-dessus la topographie, ont fait l'objet de multiples études.

Le mécanisme de la sudation est compliqué par le fait qu'il y a contradiction entre l'anatomie et certaines constatations physiologiques et pharmaco-dynamiques. En effet anatomiquement les fibres excito-sudorales appartiennent au systéme sympathique (donc à des fibres post- ganglionnaires adrénergiques) et physiologiquement il semble que les ter minaisons nerveuses agissent sur les glandes eccrines par l'intermédiaire d'un autre médiateur chimique, l'acétylcholine (DALE, FELBERG 1934).

La concentration d'acétylcholine libérée peut être très basse et encore effective ; une réponse positive a été obtenue chez l'homme par son injection intradermique à une concentration de $1/5 \times 10^{-7}$ (COON et ROTHMAN).

D'autre part la physiostigmine (ésérine) et les autres anti-cholinestérasiques potientalisent l'action de l'acétylcholine. L'atropine, la banthine, le prantal rendent impossible la réponse à l'acétylcholine en bloquant le site récepteur de la cellule sécrétoire.

En accord avec le concept neuro-humoral, l'acétylcholine agirait directement sur les cellules de la glande, que celle-ci soit innervée ou non. Il en va de même pour les esters de la choline et pour la pilocarpine.

Mais il est un fait paradoxal, en contradiction avec la règle de CANNON suivant laquelle muscles lisses et glandes innervées par des fibres cholinergiques ou adrénergiques répondent intensément après dénervation aux stimulations chimiques, acétylcholine ou noradrénaline : les réponses de sudation aux injections locales d'acétylcholine et de pilocarpine disparaissent complétement, celles qui suivent l'injection intradermique d'acétylcholine diminuent ou diparaissent après sympathectomie post-ganglionnaire.

Cette absence de réponse s'établit très tôt, bien avant la dégénérescence nerveuses (KAHN et ROTHMAN); mais cette question ne semble pas totalement résolue, car quelquefois les réponses, quoique légères,

peuvent être positives longtemps après sympathectomie (NETSKI).

En fait cette absence de sudation n'est observ ée qu'en cas de blessure du nerf périphérique, dans les sympathectomies post- ganglionnaires et dans les ganglionnectomies, jamais dans les sympathectomies préganglionnaires (CHALMERS, KEELE, HYNDMAN, WOLKIN).

La sudation au niveau de l'empreinte digitale disparait pendant qualques heures après anesthésie locale du nerf qui contrôle cette zone (MOBERG)

La section de troncs nerveux principaux entraine, 5 à 6 jours plus tard une absence de sudation après injection de pilocarpine dans la patte d'un chat (LUCHSINGER). Quinze à vingt jours après suture des troncs sectionnés, il y a restauration de la sudation dans les mêmes conditions (NEUMANN).

Les centres supérieurs participent à la régulation du mécanisme de la sudation : lors d'émotions (SILVERMANN et POWELL), d'actes de préhension manuelle, d'état de veille et de sommeil (RICHTER WOODRUFF et FATON), de lésions cérébrales (BUCY) (PRIBRAM, FISHER et STRAUAKY) des troubles de sudation ont été observés.

Les centres médullaires ne semblent libérés qu'après section complète de la moelle, qui accentue la sudation eccrine provoquée par tous les stimuli (LIST, PIMENTA).

La sudation est obtenue principalement par l'excitant thermique (véritable excitant physiologique), par le facteur psychique et par les

pharmacodynamiques parasympathomimétiques.

LESIONS DES NERFS SUDORAUX DANS LA LEPRE

Sur les lésions cutanées lépreuses apparaissent souvent très précocément des troubles de la sensibilité superficielle et de la sudation. En effet, après pénétration de l'agent pathogène, la maladie évolue par extension périphérique d'une lésion cutanée, si celle-ci est visible, mais aussi par extension centripète de la lésion nerveuse : certains auteurs ont insisté avec KANOLKHAR sur l'affinité du bacille de Hansen pour le tissu nerveux et l'atteinte initiale élective des filets nerveux. Que la dissémination se fasse ensuite par voie nerveuse, lymphatique ou enfin sanguine, il est concevable que les fibres nerveuses périphériques et en particulier leurs terminaisons tégumentaires soient très précocement touchées.

Cependant l'affinité du bacille de Hansen porterait électivement sur les gaines myéliniques, ce qui permet de comprendre l'atteinte des fibres sensitives mais non celle des fibres postganglionnaires sympathiques, qui elles sont amyéliniques. En fait, il semble que l'altération des terminaisons nerveuses puisse être provoquée par les réactions de voisinage que le bacille suscite au niveau du tissu conjonctif et réticulo-endothélial, ce qui permet d'expliquer l'atteinte des terminaisons post-ganglionnaires sympathiques.

Ce processus d'"étouffement " des terminaisons nerveuses au niveau des lésions cutanées débutantes peut entrainer leur dégénérescence, qu'il se produise brutalement ou lentement. Les réactions de voisinage sont d'ailleurs plus intenses chez les sujets qui se défendent bien (lèpre tuberculoïde ou même indéterminée) que chez les sujets qui se défendent mal (lèpre lépromateuse), ce qui cadre bien avec la grande fréquence et la souvent plus grande précocité des atteintes des nerfs périphériques chez les premiers.

CHAPITRE II

REALISATION TECHNIQUE DU TEST A LA NINHYDRINE

Pour ce test nous utiliserons d'une part l'introduction d'un agent pharmaco-dynamique, l'acétylcholine, par ionophorèse, et d'autre part la révélation du papier -test, après application sur la région cutanée à examiner, par une solution de ninhydrine.

1° Instruments et produits utilisés

a) L'appareil d'ionophorèse

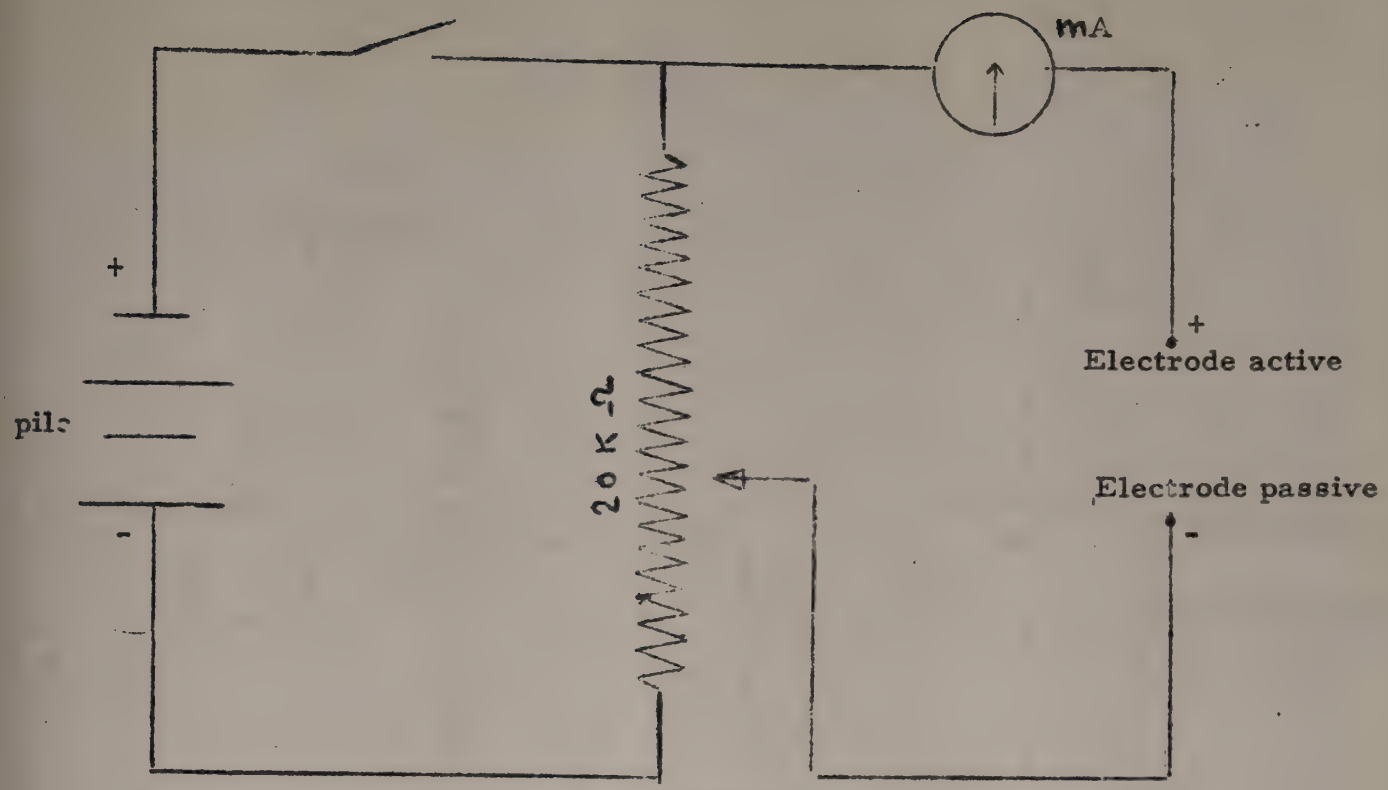
L'appareil peut fonctionner soit à l'aide de piles soit sur le réseau 110 volts ou 220 volts. Les détails techniques de montage sont ceux réalisés par BRUN, GAY-PRIETO et JADASSOHN.

L'appareil d'ionophorèse à piles, simple et pratique car peu encombrant, permet son utilisation en campagne. C'est un générateur de courant continu pouvant débiter au moins 2 milliampères et dont le potentiel est réglable de 0 à 60 volts. La quantité d'ions introduite par le courant étant fonction de l'ampérage, cet appareil est muni d'un milliampérémétre. La source de courant autonome sera produite par une pile ordinaire de 67,5 volts. Le montage (fig 1) est fait dans une boite de pétri en aluminium rendue étanche par un joint de caoutchouc, ou dans une simple boite de bois. Ce matériel comprend donc :

- une pile de 67, 5 volts ;
- un milliampèrémètre de O à 4 mA ;
- un potentiomètre de 20 kΩ ;
- une boite d'aluminium ou de bois de 9 x 18 x 3, 5 cm environ.

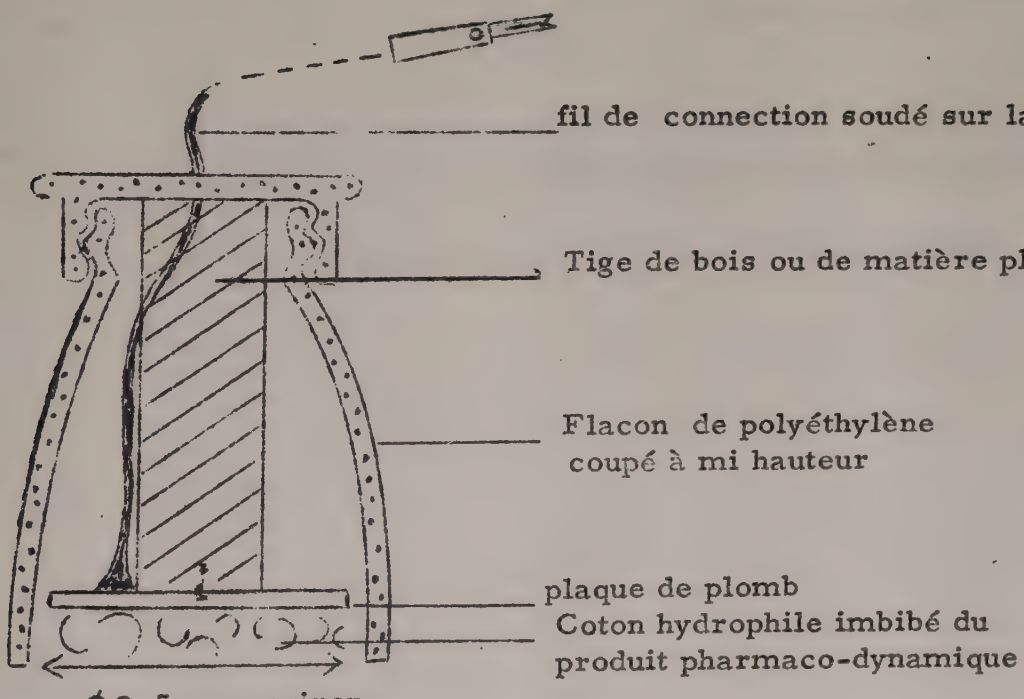
L'appareil d'ionophorèse utilisant le réseau peut être facilement utilisé dans un centre hospitalier possédant le courant électrique du réseau, à 110 ou à 220 volts. Cet appareil a l'avantage de pouvoir être plus petit que l'appareil autonome. Il produit un courant continu légèrement ondulé et peut comporter par exemple : (fig 3)

- un milliampérémètre de O à 4 mA ;
- un redresseur au sélénium, GRAETZ, 220 volts (ou 110 volts), 100 mA ;
- un potentiomètre de 10 kΩ avec interrupteur ;
- une résistance de 30 kΩ, 2 watts (on peut remplacer cette résistance par un petit transformateur abaissant la tension de 220 volts à 50 volts ou 60 volts) ;
- un condensateur électrolytique 8 microfarads, 100 volts ;
- une lampe témoin ;
- un fusible de 5 mA.



SCHEMA DE L'APPAREIL A PILE

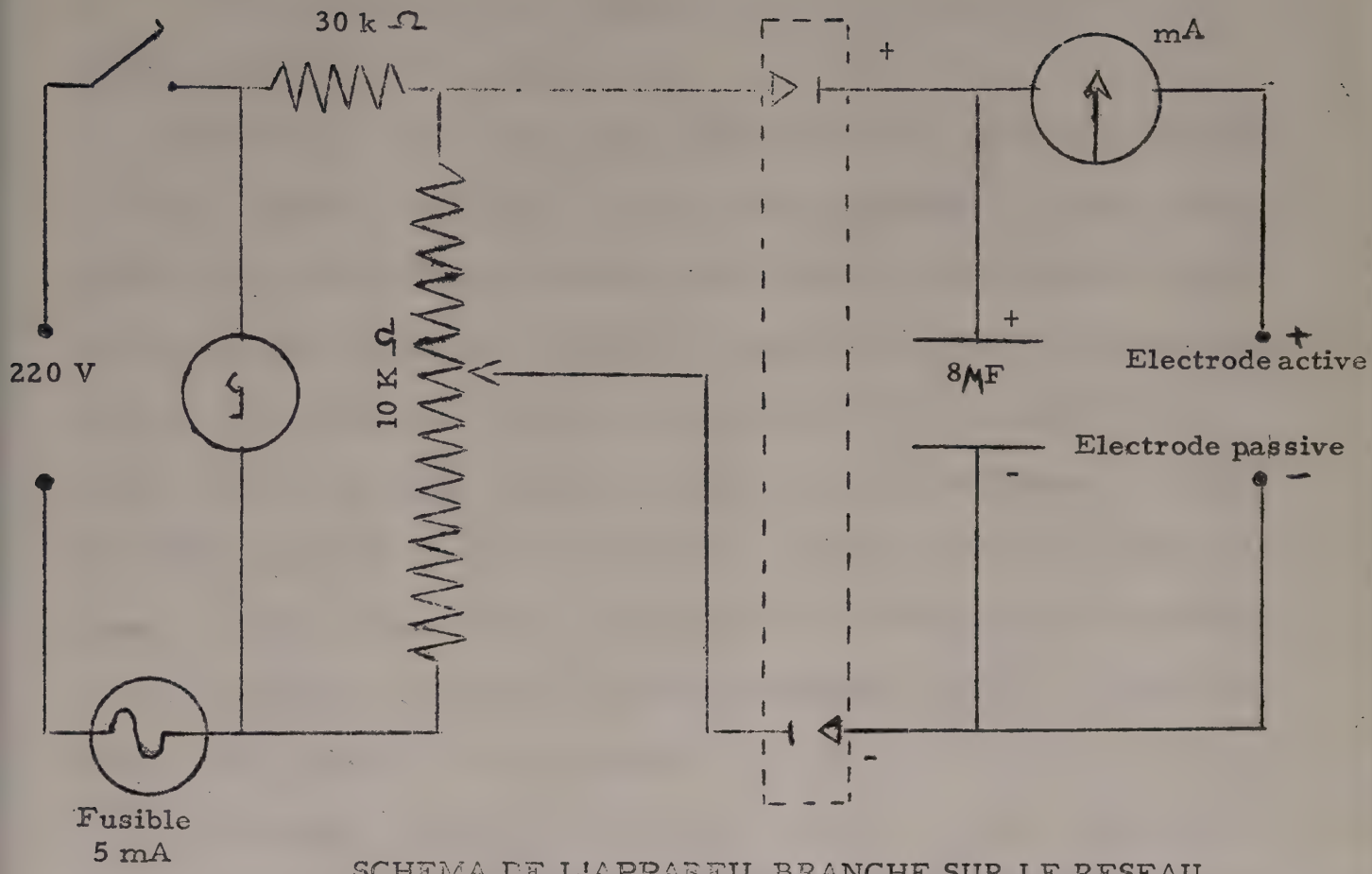
figure 1



COUPE DE L'ELECTRODE ACTIVE

(d'après BRUN, GAYPRIETO, JADASSOHN)

figure 2



SCHEMA DE L'APPAREIL BRANCHE SUR LE RESEAU

(d'après GAY-PRIETO, BRUN, JADASSOHN)

Figure 3

A l'un ou l'autre type d'appareil sont branchées une électrode active et une électrode passive.

L'électrode active peut être une petite plaque de plomb d'environ 2 x 4 cm, entourée d'une gaze ou de coton hydrophile. On peut utiliser (BRUN, GAY- PRIETO, JADASSOHN) une sorte de petite cloche formée d'un flacon de polyéthylène d'environ 25 mm de diamètre coupé à environ 3 cm de son ouverture ; celle-ci est traversée par une tige de bois ou de matière plastique qui porte à son extrémité inférieure la plaque de plomb-électrode placée légèrement en retrait vis-à-vis du bord inférieur de cette petite cloche pour permettre d'intercaler en dessous le coton hydrophile imbibé d'une solution conductrice (fig 2). Cette électrode est branchée au pôle positif.

L'électrode passive ou indifférente consiste en une simple plaque de plomb, suffisamment large et enveloppée de gaze ou de coton hydrophile ou en une tige de bois de 8 cm de long sur 1 cm de diamètre entourée d'une feuille de plomb elle-même entourée d'une bande de gaze. Cette électrode est branchée au pôle négatif.

b) L'agent pharmaco-dynamique

La solution utilisée est en pratique l'acécoline des Laboratoires LEMATTE et BOINOT (chlorure d'acétylcholine) dont un cc contient 0,20 g d'acétylcholine ; ce produit semble ne pas donner d'effets secondaires et permet d'appliquer le papier-test une minute seulement après l'ionophorèse,

alors qu'une solution de chlorhydrate de pilocarpine à 1 % dans de l'eau distillée demande 10 à 15 minutes d'attente avant l'application du papier-test.

La sudation locale ainsi provoquée se maintient à son maximum pendant 5 à 6 minutes, temps largement suffisant pour pratiquer le test.

Le mécholyl (MERCK, acétyl - béta- méthylcholine) peut être employé, mais sa durée d'action est nettement plus longue.

c) Le papier-test

Le papier est du type de celui utilisé en chromatographie (" WHATMAN ou ARCHES 301 "). Il doit être poreux, sans marques de crayon, stylo, etc.... et ne doit pas avoir subi de contact préalable, en particulier celui des doigts du testeur, qui ferait apparaitre, une réaction n'appartenant pas à la région examinée.

Le papier-test devra donc être découpé en carrés de 4 x 4 cm, ou en rectangles de 2 x 4 cm, avec des ciseaux propres et à l'aide d'une pince. Ce papier est conservé dans une boite, type boite de Pétri, elle-même soigneusement nettoyée et dégraissée. Il n'en est sorti qu'à l'utilisation et n'est toujours manié qu'avec des pinces, et ce durant toute la durée du test et de la révélation.

d) La solution de ninhydrine

La ninhydrine est un réactif classique donnant des réactions colorées typiques avec les acides aminés et qui a trouvé récemment de larges

applications en chromatographie en vue de les caractériser.

L'hydrate de tricétohydrindène décomposerait l'acide aminé en donnant de la ninhydrine réduite et deux molécules de ninhydrine réduites pourraient se condenser avec l'ammoniaque en réalisant la dicétohydrindylène-dicétohydrindamine d'une teinte violet intense. La coloration obtenue varie en fait selon les acides aminés du jaune au violet pourpre en passant par le rouge ou le bleu.

On emploie une solution de ninhydrine à 1 % dans l'acétone, qui peut être valablement utilisée pendant plusieurs mois. A 10 cc de cette solution sont ajoutéss quelques gouttes d'acide acétique glacial : la solution acidulée doit être conservée à l'abri de la lumière (flacon entouré de papier noir) mais, dit-on, pas plus de 4 à 6 semaines ; cependant au réfrigérateur nous avons pu la conserver plus longtemps sans perte de son activité.

2° - Protocole opératoire

Tout élément cutané suspect de maladie de Hansen pourra étre étudié par cette méthode. Si les éléments sont multiples, le choix portera sur une lésion facilement abordable par l'électrode active de l'appareil d'ionophorèse.

La région cutanée choisie sera préalablement soit lavée à l'eau et au savon, soit nettoyée à l'éther ou à l'alcool puis ensuite bien séchée.

L'électrode active, entourée de coton hydrophile (ou d'une bande de gaze) imbibé de la solution de chlorure d'acétylcholine, est déposée

sur la zone à examiner. Au niveau des membres l'électrode active, en forme de plaque, pourra être fixée à l'aide d'un garrot de caoutchouc peu serré ; ailleurs, elle sera maintenue durant le temps du test à l'aide d'une baguette de bois ou fixée par un sparadrap (l'électrode conique en polyéthylène sera simplement maintenue manuellement).

L'électrode passive imbibée d'une solution de sérum physiologique à 9 p. mille de Na Cl est tenue en main par le patient.

On fait alors passer un courant de 2 mA pendant 2 minutes. Pendant ce temps on peut, à l'aide d'un stylo à bille délimiter le champ cutané couvert par l'électrode active (en marquant quatre points pour les quatre angles d'une plaque, par exemple). Puis l'électrode active une fois retirée, on nettoie avec de l'éther le champ ainsi " injecté " par ionophorèse en prenant soin de ne pas effacer les repères.

Une ou deux minutes après l'interruption du courant, la papier-test manié avec une pince, est déposé sur la région cutanée à étudier, puis appliqué au moyen d'une petite plaque de verre (type lame pour préparation microscopique) ou de plexiglass ; cette application doit être faite sous pression légère, mais suffisante, pendant une minute au moins.

Ensuite, on retire, toujours avec une pince, le papier-test, en ayant soin de ne pas le frotter sur la peau, mais en le décollant progressivement et on le dépose dans une boite de Pétri dans laquelle se fera la révélation ; quelques gouttes de la solution acétonique acidulée de ninhydrine à 1 % sont déposées à sa surface à l'aide d'une pipette Pasteur de façon

à l'imbiber entièrement. On laisse sécher à l'air, ce qui demande quelques secondes, puis on place la boite de Pétri contenant le papier-test devenu sec dans un appareil de Poupinel pendant 5 à 10 minutes à 80° ou 100° dans le but d'intensifier plus rapidement l'image colorée.

La lecture peut ainsi être faite dix à quinze minutes après le début du test.

Pour conserver l'image ainsi obtenue, divers procédés peuvent être utilisés, mais l'image n'a pas toujours alors la netteté de la lecture initiale, que le papier-test soit conservé :

a) soit par fixation d'une solution telle que :

- sulfate de cuivre ou nitrate de cuivre à 1 % ..... 5 g
- eau (aa ;q.s.p. ..... 100 ml
- acétone (
- acide nitrique fort..... quelques gouttes

b) soit par collage recto et verso sur un papier auto-collant type Scotch.

c) soit par simple mise dans une enveloppe de cellophane.

3°- Images obtenues

a) L'image normale est formée d'un nombre plus ou moins important de points gros comme une tête d'épingle, de couleur violette. Correspondant aux pores de la peau, ils sont répartis sur tout le champ du papier-test, plus ou moins rapprochés les uns des autres suivant l'individu, mais sans laisser de plage vierge (test négatif = sudation normale).

Certaines variantes n'ayant aucune signification pathologique ont pu être observées :

- petites taches parasites, de couleur différente, dues à un repère fait à l'encre ;
- intensité plus ou moins importante de la coloration due à un chauffage plus ou moins intensif, ou à une solution plus ou moins vieille de ninhydrine ;
- coloration obtenue, habituellement bleu violette,variant du jaune au violet en passant par le rose rouge ou le lilas ;
- intensité plus ou moins forte de l'image due à des différences de pression lors de l'application du papier-test, mais les petits points étant toujours visibles si la sudation a lieu.

Enfin l'image normale est fonction de l'individu qui peut transpirer plus ou moins et le papier-test peut présenter exceptionnellement au début, mais fréquemment s'il est conservé et au bout de quelques jours, une coloration de fond rose.

b) Les images pathologiques (Test positif) montrent, dans le cas d'une lésion de petite dimension recouverte totalement et même débordée par la papier-test, le dessin de la lésion, en blanc, (anhydrose), entouré d'un piqueté violine (zone de sudation normale du pourtour).

Enfin dans le cas d'une lésion large, le papier ayant été posé moitié en peau saine, moitié sur la zone pathologique, une partie du papier sera piquetée, l'autre vierge.

Parfois quelques petits points peuvent apparaitre sur le papier au niveau de l'aire lésionnelle pouvant rendre le test douteux (hypohydrose).

Dans certains cas l'anhydrose n'apparait qu'au centre de la lésion et sa périphérie sur une largeur plus ou moins importante, a une sudation semblable à celle obtenue en peau saine.

CHAPITRE III

RESULTATS DU TEST DANS DES LESIONS CUTANEES HANSENIENNES OU SUSPECTES OU NON DE MALADIE DE HANSEN

Nous avons appliqué ce test chez plusieurs malades, soit hospitalisés au Pavillon de Malte à l'Hopital Saint-Louis dans le service du Professeur MERKLEN, soit venant à sa consultation externe.

a) Dans un ler temps, les épreuves de sudation ont été réalisées sur des lésions de différents types de lèpre chez des malades pour lesquels le diagnostic avait été posé et le type établi par la clinique et les examens complémentaires habituels (recherche du bacille de Hansen dans les frottis biopsiques et le mucus nasal ou lépromino-réaction, examen histologique de biopsie de lésion cutanée, séro-diagnostic par immunofluorescence) et dont le traitement avait été prescrit : notre but était d'étudier l'absence de sudation (test positif) sur ces lésions hanséniennes certaines.

b) dans un second temps, ce test fut appliqué en tant qu'épreuve diagnostique à des lésions maculeuses achromiques ou érythémateuses, papuleuses infiltrées, nodulaires, voire même en peau apparemment saine, dès que l'examen clinique permettait de suspecter une lèpre. Nous avons pu aussi apprécier l'évolution de la sudation sur quelques éléments cutanés, en pratiquant le test à la sueur dès leur première constatation, puis au cours de l'évolution sous traitement.

c) Enfin quelques test de sudation ont été étudiés en dehors de la lèpre dans des lésions cutanées ou neurologiques non hanséneinnes.

A- RECHERCHE DE L'ANHYDROSE SUR DES LESIONS LEPREUSES

Le test a été pratiqué dans les deux grands types de lèpre de la classification de Madrid, lépromateux et tuberculoïde, et dans une forme indéterminée.

I- Lépre lépromateuse

Le test pratiqué chez 13 lépromateux a permis de déceler chez la plupart d'entre eux une anhydrose totale soit sur la lésion, soit même sur une zone débordant nettement la lésion, le test étant pratiqué sur des lésions anesthésiques, voire même non anesthésiques : six malades avaient des éléments anesthésiques ou l'anhydrose dessinait parfaitement la lésion sur le papier-test (obs. 1, 2, 3, 4, 5 et 6), deux une anhydrose débordant largement les lésions mais en zone d'anesthésie (obs. 7 et 8), deux une anhydrose sur des lésions non - anesthésiques (ob. 9 et 10) ; trois lépromateux ont eu un test sudoral normal, qu'il se soit agi de reliquat lésionnel cutané (obs. 11) d'un élément d'érythéma nodosum leprosum (obs. 12) ou d'une reprise évolutive débutante (obs. 13)

Observation n° 1. - G. Aguado, originaire d'Espagne, en France depuis 1939, est porteur depuis 1945 de lésions cutanées diffuses à type de petits lépromes anesthésiques, avec une infiltration de la face et des membres.

Il a été traité par 1906 Ciba, sultirène, plaquénil, streptomycine. Du fait d'une irrégularité de traitement sont survenues fréquemment

des poussées évolutives et réactionnelles, mais pas lors du test. Son frottis biopsique et son mucus nasal sont positifs à ce moment.

Le test de sudation pratiqué au niveau de nodules anesthésiques de l'avant-bras droit est positif.

Observation n° 2.- F. Georges, après un séjour en Indochine, semble avoir débuté sa maladie en 1961, En 1963, le malade a un facies léonin, une alopécie des sourcils, de multiples lépromes, des atrophies thénarienne et hypothénarienne. Traité par sulfone et sultirène, son frottis biopsique et son mucus nasal sont encore positifs, la lépromino-réaction négative.

En dehors de toute poussée évolutive, le test est positif au niveau d'une tache achromique du bras droit.

Observation n° 3,- H. Victor , arrivé de la Guadeloupe en France en 1937, est traité depuis 1927 (chaulmoogra); après un arrêt de traitement, sont survenues de fréquentes poussées évolutives et réactionnelles et actuellement persistaient des troubles trophiques, un frottis biopsique négatif et un mucus nasal positif, malgré le traitement par sultirène.

Le test est positif sur des macules érythémateuses de l'avant - bras droit et du poignet gauche.

Observation n° 4.- K. Lahlali, Algérien, est atteint depuis 1962 de macules diffuses et de troubles névritiques ; actuellement traité par sultirène, niva-

quine et streptomycine, son frottis biopsique et son mucus nasal sont positifs et le séro-diagnostic est encore positif jusqu'à 1/64è.

Sur un nodule de l'avant-bras gauche le test révèle une anhydrose complète, bien dessinée.

Observation n° 5. - S. Fily, Malien en France depuis 1963, est traité depuis 1964 par sultirène, disulone, nivaquine, streptomycine pour des taches hyper et hypopigmentées, hypoesthésiques. Le frottis biopsique est positif, le mucus nasal est négatif, la lépromino-réaction est négative.

En bordure des taches hyperpigmentées de l'avant-bras droit le test montre la nette limitation entre la zone de sudation normale correspondant à la peau saine et la zone d'anhydrose lésionnelle.

Observation n° 6. - B. Marie, Guadeloupéenne, en France depuis 1951, traitée depuis 1955 successivement par chaulmoogra, sultirène, disulone. Les frottis sont négatifs.

Le test est positif sur une macule achromique et anesthésique de l'avant-bras gauche.

Observation n° 7. - L. Jeanne, Martiniquaise, est en France depuis 1951, date de la découverte de la maladie et du début du traitement par sulfone, puis rimifon et streptomycine. Frottis biopsique et mucus nasal sont positifs, le séro-diagnostic positif jusqu'à 1/256è. Il s'agit d'une forme L infiltrée

avec troubles trophiques et nerveux.

Aucune sudation n'est révélée sur le papier-test qui, posé sur un nodule, en débordait nettement les limites.

Observation n°8. - R. Odette, Martiniquaise, traitée depuis 1940 a actuellement des taches érythémateuses diffuses, des troubles trophiques et une anesthésie des membres. Les recherches de bacille sont négatives depuis 1962.

L'anhydrose est trouvée au niveau de la cuisse gauche et du poignet gauche, même en dehors des lésions.

Ainsi chez ces deux malades l'anhydrose était totale non seulement au niveau des lésions, mais aussi autour et en dehors des lésions (le papier - test ne présentant aucun point violet). Il est à noter que ces deux malades avaient de très anciens et de très importants troubles trophiques et nerveux, avec anesthésie intéressant une grande partie des téguments.

Observation n° 9. - A. Delgado, Espagnol, est en France depuis 1961, est traité par sultirène et nivaquine depuis 1965, pour nodules diffus avec frottis biopsiques et mucus nasal positifs, avec un séro-diagnostic positif jusqu'à 1/1024è.

Le test de sudation est positif (anhydrose) sur les nodules non-anesthésiques du poignet droit.

Observation n° 10.- D. Diafara, Malien en France depuis 1964, est dès cette date traité par disulone sous nivaquine pour des nodules diffus sans anesthésie lésionnelle avec un frottis biopsique négatif, mais un mucus nasal positif.

Le test à la sueur est positif sur les nodules non-anesthésiques de l'avant bras-droit.

Ainsi chez ce malade comme chez le précédent le test de sudation fut positif sur des lésions sur lesquelles était ressentie la sensation douloureuse de la piqûre.

Observation n° 11.- J. Roger, Vietnamien, traité depuis 1946 successivement par chaulmoogra et disulone pour une forme L est actuellement négative totalement.

Chez lui, le test à la sueur ne montre aucune anhydrose sur les reliquats lésionnels.

Observation n° 12.- L. Raymond, Guadeloupéen, en France depuis 1932, alors que la maladie a débuté en 1945 par des lésions cutanées de forme L et a été traitée par 1906 Ciba et sultirène.

Ce malade fait de fréquentes poussées réactionnelles et lors d'une de ces poussées avec un séro-diagnostic positif jusqu'à 1/64è et une biopsie en faveur d'un erythéma nodosum leprosum, le test à la sueur sur un nodule fut négatif, c'est à dire montra une sudation nette.

Observation n° 13.- Z. Fatima, jeune Marocaine, en France depuis 1960 est entrée dans le service en janvier 1964 pour des éléments nodulaires cutanés disséminés. Le mucus nasal et le frottis biopsique montraient des bacilles et la biopsie confirme une forme L. Traitée par disulone, puis sultirène et nivaquine, elle eut en juillet 1965 une recherche de bacille négative, avec un séro-diagnostic positif jusqu'à 1/64è.

En septembre 1965, 2 à 3 nodules nouveaux et non-anesthésiques ont apparu sur la face antérieure des avant-bras, sur lesquels le test à la sueur est d'abord négatif (sudation normale), mais positif dix-huit jours plus tard. Il est d'ailleurs à noter que les recherches de bacilles redevinrent positives.

Ces deux cas de lèpre lépromateuse en poussée sont intéressants car la sudation fut normale sur un nodule d'érythéma nodosum (obs. 12) tandis que, initialement normale, elle disparut sur des nodules qui semblent correspondre à une reprise évolutive.

2- Forme tuberculoïde

Quatre malades furent testés qui avaient tous une anhydrose lésionnelle il s'agissait de lésion ou de zone anesthésique chez trois d'entre eux, mais une lésion non anesthésique chez le quatrième : chez elle l'anhydrose a nettement précédé l'apparition ultérieure d'une anesthésie.

Observation n° 14.- G. Yolande, Martiniquaise, en France depuis 1964 est traitée depuis cette date par sultirène, plaquénil, disulone. Persistant des placards

dépigmentés, disséminés et anesthésiques les recherches de bacille négatives et la lépromino-réaction positive vinrent confirmer le type tuberculoïde.

Le test de sudation est positif sur une tache achromique du bras gauche.

Observation n° 15.- B. Roger, Français métropolitain, après un séjour en outre-mer, débute sa maladie en 1960 et est atteint de troubles trophiques et de névrites hypertrophiques avec des taches achromiques anesthésiques, Les recherches de bacille sont négatives et la réaction de Mitsuda positive; il est traité par sultirène et disulone.

Le test de sudation est positif sur un élément achromique du thorax.

Observation n° 16.- C. Andrée, Martiniquaise, en France depuis 1946, est traitée depuis 35 ans (chaulmoogra, actuellement disulone) mais avec arrêt du traitement depuis 4 ans et depuis persistent des taches achromiques, érythémateuses au visage et une anesthésie des extrémités avec amyotrophie de l'éminence thénar, avec recherche de bacilles négative, séro-diagnsotic positif jusqu'au 1/32é, réaction de Mitsuda positive.

Le test à la sueur est positif sur une tache achromique temporale gauche et dans la zone anesthésique de l'éminence thénar.

Observation n° 17. - B. Aline, Guadeloupéenne, est traitée depuis 1964 par disulone avec des taches hyper et hypopigmentées sans troubles nerveux et séro-diagnostic positif jusqu'au 1/512è.

Une macule hyperpigmentée de la jambe gauche non anesthésique est indiscutablement anhydrosique.

Plus tard sur cette même tache, hyperpigmentée mais dont la périphérie sur une largeur de 1 cm se dépigmentait, le test a été refait ; il a alors montré une image avec :

- anhydrose au niveau de la zone hyperpigmentée, centrale, devenue anesthésique ;
- hyperhydrose au niveau de la zone dépigmentée périphérique,
- sudation normale en peau saine.

3- Lèpre indéterminée

Observation n° 18. - K. Fred, Guadéloupéen, traité depuis 1 an, est atteint d'une lèpre indéterminée maculeuse à prédominance nerveuse.

Sur une lésion de la cuisse droite, achromique et non anesthésique le test de sudation provoquée montre une anhydrose totale de la lésion et une hypohydrose péri-lésionnelle .

B- TEST DE SUDATION DANS LE DIAGNOSTIC PRECOCE DE LA LEPRE

Nous avons pratiqué des tests de sudation chez des patients venant consulter pour des lésions cutanées diverses, mais qui faisaient penser à la maladie de Hansen soit uniquement par leurs caractères cliniques soit aussi par le fait qu'il s'agissait de personnes originaires de pays endémique ou y ayant fait un séjour.

Les lésions examinées se présentaient sous des aspects différents :

- macules hypochromiques ou achromiques ;
- lésions papuleuses ;
- macules érythémateuses ;
- nodules ;

L'anhydrose a été recherchée sur ces lésions et aussi sur des zones de peau apparemment saine dans le territoire de nerfs périphériques semblant atteints.

1- Macules hypopigmentées

Deux réalisaient des lésions de type lépride marginée centrifuge, une troisième une simple dépigmentation sans bordure apparente.

En résumé sur les trois cas de macules hypochromiques,

- deux tests positifs (anhydrose) établissent une possibilité de lèpre confirmée par les examens ultérieurs.
- un cas s'est révélé négatif et l'absence de lèpre fut

aussi secondairement confirmé.

Observation n° 19. - A. Jules, Guadeloupéen, en France depuis 1962, vient consulter pour des lésions dépigmentées multiples et disséminées, en particulier au visage, aux membres inférieurs et aux fesses ; l'examen met de plus en évidence à la partie supérieure du dos, un médaillon hypopigmenté de 3 cm sur 2 cm, non-anesthésique et avec une bordure légérement papuleuse.

Le test de sudation révèle l'anhydrose sur ce médaillon.

Ce résultat, en faveur du diagnostic de lèpre, sera plus tard confirmé par une biopsie cutanée montrant les lésions histologiques d'une lèpre de forme T.

Observation n° 20. - P. Celine, Martiniquaise, en France depuis 1959, a depuis 4 ans une lésion unique, arciforme, hypopigmentée, à bordure micropapuleuse formant un bourrelet rosé incomplet au niveau de la tempe gauche ; aucun trouble de la sensibilité n'est noté sur la plaque. Par ailleurs l'examen clinique est négatif.

Le test de sudation positif et l'anhydrose ainsi révélée oriente nettement vers une lèpre.

Ultérieurement, les frottis biopsiques et le mucus nasal sont négatifs, mais la réaction de Mitsuda positive ainsi que la réaction à la tuberculine, le séro-diagnostic positif à 1/256è et l'évolution confirme la lèpre de forme T.

de terre ?".

Observation n° 21.- M. Lorraine, Guadeloupéenne, en France depuis 8 jours anxieuse et pensant avoir une maladie de Hansen du fait de taches très légérement dépigmentées et disséminées sur le visage (pommettes) et les jambes.

Le test de sudation est négatif et l'absence d'anhydrose ainsi révélée va de pair avec la négativité affirmée plusieurs jours plus tard du séro-diagnostic. L'immunofluorescence sur bacille de Stefansky disparaissant pour les dilutions au delà de 1/16è. Tous les examens pratiqués confirmèrent d'ailleurs l'absence de lèpre.

2- Macules achromiques

Sur les six cas que nous avons pu tester :

- deux cas suspects furent positifs (anhydrose)

- trois cas suspects furent négatifs (sudation provoquée normale)

- un cas d'origine espagnole, fut également négatif ; ce qui confirma ici l'existence d'un vitiligo.

Seuls les deux cas positifs furent reconnus Hanséniens par des examens complémentaires.

Observation n° 22.- S. Demba, Nigérien en France depuis 1964, vient consulter pour des taches achromiques disséminées.

Le test à la sueur positif sur deux taches achromiques testées au niveau de la jambe droite montre une anhydrose qui, avec une recher-

che de bacilles négative, lépromino-réaction positive, un séro-diagnostic positif jusqu'à 1/128è et l'évolution ultérieure permet le diagnostic de lèpre de forme T.

Observation n° 23.- C. Malamine, Malien en France depuis 9 mois, vient pour des lésions très évocatrices de maladie de Hansen : une tache achromique à bordure micropapuloïde sur l'avant bras gauche et une macule achromique avec repigmentation centrale sur la jambe droite, les nerfs cubitaux sont palpables des deux côtés.

Le test sur la zone achromique montre l'anhydrose et ultérieurement la recherche de bacille négative, le séro-diagnostic positif jusqu'à 1/1024è et les autres examens confirment la lèpre de forme T.

Observation n° 24.- N. Henri, Français venant de Tananarive, vient consulter pour de petites taches achromiques sur le thorax et pense avoir la lèpre. A l'examen il n'y aucune anomalie biologique motrice ou trophique, mais on croit trouver un léger empâtement du tronc du nerf cubital droit et une ébauche de crosse à la palpation du plexus cervical à droite.

Le test à la sueur sur une tache scapulaire gauche que le malade affirme anesthésique est négatif, les autres examens complémentaires parallèlement à cette présence de la sudation provoquée seront normaux.

Observation n° 25- S. Moussa, Sénégalais en France depuis 1964 et traité pour tuberculose est adressé pour des taches achromiques du dos.

L'examen clinique est négatif : le test à la sueur est négatif, les autres examens de laboratoire furent également négatifs.

Observation n° 26.- S. Martial, Martiniquais, en France depuis 15 ans, est hospitalisé pour mal perforant au niveau du gros orteil droit, avec troubles de la sensibilité au niveau des deux membres inférieurs, Il présente en outre, à l'examen une tache achromique sur l'abdomen.

Le test à la sueur est négatif sur la tache abdominale et en zone anesthésique sur le dos du gros orteil droit.

La recherche de bacille est négative dans un frottis biopsique du lobule de l'oreille et dans le mucus nasal ; la réaction de Mitsuda le sera aussi et la biopsie de la tache abdominale et le séro-diagnostic négatifs éliminent la maladie de Hansen.

Observation n° 27.- G. Gonzalés, Espagnol en France depuis 1 an, vient pour des taches achromiques disséminées. Le test à la sueur est négatif et le diagnostic posé est celui de vitiligo.

3- Lésions papuleuses suspectes de lèpre

Les deux cas examinés eurent un test de sudation positif (anhydrose) et furent reconnus hanséniens d'après l'ensemble des résultats des différents examens.

Observation n° 28. - P. Stella, vient consulter à son arrivée en France à la fin de 1965 ; elle aurait été traitée en Egypte de 1940 à 1954 par huile de chaulmoogra, mais a en fait des macules hyperpigmentées et des papules disséminées avec anesthésies sur les lésions et aux extrémités des membres.

Le test de sudation sur des papules de l'avant - bras gauche est positif. Par ailleurs la recherche de bacille est positive et le séro-diagnostic l'est aussi jusqu'à 1/256è : il s'agit d'une lèpre ancienne de forme L.

Observation n° 29. - D. . Traoré, Malien, en France depuis avril 1965, est envoyé pour des papules suspectes au niveau du bassin (depuis deux ans) sans troubles nerveux.

Le test de sudation est positif (anhydrose) au niveau d'un élément papuleux de la fesse droite : recherche de bacille négative, lépromino-réaction positive, biopsie cutanée montrent une lèpre de forme T.

5- Lésions infiltrées et nodulaires

Deux cas positifs (anhydroses)furent vérifiés être des lèpres.

Observation n° 32.- P. Raymond, de race blanche, habitant la Guadeloupe a depuis 1961 des macules qui ont débuté au genou gauche, puis se sont disséminées. En janvier 1965, il a absorbé un tube de comprimés de sulfone. En avril 1965, il vient en France et est hospitalisé dans le service avec une éruption érythémato-papuleuse généralisée et infiltrée, de nombreux nodules, et une hypoesthésie de certaines lésions cutanées.

Le test à la sueur est positif (anhydrose) sur des nodules de l'avant-bras gauche et sur une lésion érythémateuse infiltrée de l'avant-bras droit.

La recherche de bacille s'avère négative ainsi que la lépromino-réaction. La biopsie confirme la lèpre et le séro-diagnostic est positif jusqu'au 1/128^{è}.

Observation n° 33.- R. Louisette, Guadeloupéenne, en France depuis 1 an 1/2, vient consulter en novembre 1965. L'aspect infiltré du visage et la présence de nombreux nodules font suspecter une maladie de Hansen en poussée aigüe.

Le test à la sudation est positif (anhydrose) sur des petits nodules du coude droit et sur une lésion érythémateuse de l'avant-bras gauche.

La recherche de bacille sera positive, le sérodiagnostic positif jusqu'au 1/1024è.

6- Exploration de la sudation en peau apparemment saine

Observation n° 34.- S. Samba, Sénégalais, vient consulter à son arrivée en France pour des taches légérement dépigmentées du visage et l'examen clinique révèle une hypertrophie des nerfs cubitaux, du sciatique poplité externe et du plexus cervical superficiel.

Le test à la sueur note une anhydrose au niveau d'une tache dépigmentée du visage, une sudation normale en peau apparemment saine en regard du plexus cervical superficiel à droite, mais une anhydrose sur les deux avant-bras en peau apparemment saine.

La recherche de bacille est négative ; la lépromino-réaction est négative ; la biopsie cutanée montre une lèpre de forme T et une biopsie nerveuse décèle la présence de bacille dans le nerf.

Subitement le malade, en début de traitement, fait une violente poussée aigue : des lésions infiltrées apparaissent alors sur ses avant-bras, là où le test à la sueur avait été précédemment positif et avait ainsi révélé une atteinte latente.

C- RECHERCHE DU TEST DE SUDATION EN DEHORS DE LA LEPRE

I- Lésions cutanées non hanséniennes

Le test de sudation provoquée n'a été étudié, à titre comparatif, que dans un petit nombre de cas seulement, sur quelques lésions dermatologiques diverses.

Dans le psoriasis, l'image a été celle d'une sudation plus importante sur la lésion qu'en peau saine du pourtour.

Dans une maladie de Besnier- Boeck- Schaumann, le test a montré, sur de gros nodules infiltrés, une sudation normale sur l'un d'eux et sur un autre une hyperhydrose lésionnelle.

Dans un cas d'eczéma constitutionnel, la sudation s'est révélée normale sur les lésions.

Dans un mycosis fongoïde, la papier-test a montré une hypohydrose tant sur la lésion qu'en peau saine périphérique.

Dans une dermo-épidermite microbienne, la sudation au niveau des lésions était parfaitement normale.

Dans le vitiligo, le test révéla des images très variables, suivant les cas examinés : parfois la sudation était normale tant en zone achromique qu'en peau saine avoisinante ; mais parfois la zone vitiligineuse montrait une hypohydrose alors que la peau saine en périphérie avait une sudation normale. Ainsi dans deux cas, pour un temps d'application du papier-test relativement court (1/2 minute), le test semble

Dans une derme-hypodermite nécrobiosante, la suppuration au niveau

révéler une anhydrose lésionnelle ; dans ces deux mêmes cas, le papier-test appliqué plus longuement (plus d'une minute), l'image révélée montra une hypohydrose de l'aire lésionnelle. Il semble donc que dans le vitiligo un certain retard de la sudation et même quelquefois une apparente anhydrose lésionnelle peut entrainer une cause d'erreur avec des lésions achromiques hanséniennes ; en fait, il apparait que dans le vitiligo, une prolongation de la durée d'application du papier-test sur la lésion entraine alors une augmentation du nombre des points violets correspondant aux orifices sudoripares, alors que dans la lèpre, et en particulier lorsque deux ou trois points de sudation sont présents au sein de la zone lésionnelle, l'application prolongée du papier-test entraine une augmentation de l'intensité de couleur de ces points, mais non un accroissement du nombre de ces points.

Au niveau de cicatrices atrophiques, la présence ou l'absence de sudation semble être fonction de l'atteinte préalable, plus ou moins importante, des différentes couches du tissu cutané : sur une cicatrice de vaccination anti-variolique, la sudation est apparue normale ; sur une cicatrice cutanée à la suite de fracture osseuse l'image montra une hypophydrose ; sur une cicatrice cutanée nettement atrophique, achromique, avec apilie, consécutive à une blessure profonde, le papier-test révéla une anhydrose lésionnelle totale cerclée par une sudation normale en peau saine.

II- Le test de sudation au cours de lésion neurologique

Des troubles de la sudation ont été signalés lors de lésions cérébrales (BUCY) (PRIBRAM, FISHER, STRAUAKY) ou de lésions médullaires importantes (LIST, PIMENTA). Dans les lésions nerveuses traumatiques, la sudation disparait dans la zone innervée par le nerf sectionné ou lésé (ISELIN, AFANASSIEFF, RAIMBAUT) et sa réapparition peut être un test de régénération nerveuse.

Nous avons pratiqué ce test au cours d'une maladie de Thevenard, au dos d'un pied anesthésique avec perte de deux orteils : dans la zone examinée, le papier-test montra une hypohydrose avec quelques plages d'anhydrose sans lésions cutanées visibles.

EN CONCLUSION , une image d'anhydrose du papier-test est certes possible en dehors de la lèpre ; mais en fait l'examen clinique, l'interrogatoire, la répétition du test à la sueur en augmentant au besoin la durée d'application du papier sur la zone étudiée après sudation provoquée éviteront d'interpréter trop hâtivement une absence de sudation au niveau d'une lésion cutanée non hansénienne. Il n'en reste pas moins que dans des cas suspects le test à la ninhydrine vient apporter de façon relativement aisée un argument important et quasi-immédiat à l'appui ou contre le diagnostic de lèpre.

CONCLUSIONS

L'atteinte des nerfs sudoraux au cours de la lèpre est fréquente et la mise en évidence de la suppression des réactions sudorales sur les lésions tégumentaires hanséniennes est depuis longtemps étudiée. Le test à la ninhydrine dans la sudation provoquée par ionophorèse d'acétylcholine, s'est montré d'un grand intérêt diagnostique dans la maladie de Hansen.

Cette épreuve, avec révélation par la ninhydrine de la sudation recueillie par un papier-test appliqué sur la lésion un temps suffisant, a d'abord été mise au point chez dix-huit lépreux déjà diagnostiqués et traités, et les différents aspects de l'image sudorale ainsi précisée ; dans cette étude préliminaire, quinze tests révèlèrent une anhydrose lésionnelle (test diagnostique positif), trois une sudation normale (test diagnostique négatif) ; ces trois tests négatifs correspondaient tous trois à des formes lépromateuses, où les troubles sensitifs sur les lésions cutanées sont, on le sait, beaucoup plus inconstants que dans les formes tuberculoïdes.

Le test fut ensuite utilisé chez seize patients suspects de lèpre : neuf avaient un test positif, donc une absence de sudation en faveur d'un diagnostic de lèpre que confirmèrent les résultats des différents autres examens complémentaires ; sept avaient un test négatif, la persistance de la sécrétion sudorale tendant à éliminer, dans les cas étudiés, le diagnostic de lèpre, ce qui fut aussi confirmé. Cette série est sans doute particulièrement favorable : l'anhydrose peut certainement manquer dans des

lésions cutanées de lèpre au début et dans des formes lépromateuses à atteinte nerveuse tardive ; cependant il est à souligner que dans certains cas l'anhydrose lésionnelle existait avant tout trouble de sensibilité et acquiert ainsi une importance diagnostique précoce.

Un rapide aperçu des modifications possibles du test à la ninhydrine dans diverses lésions dermatologiques souligne son intérêt dans la lèpre.

L'intérêt de ce test est indiscutable : il demande un matériel peu coûteux, facilement réalisable et de petit encombrement ; il peut être exécuté par un personnel non spécialisé ; sa lecture simple et rapide donne un résultat quasi-immédiat ; l'introduction d'acétylcholine par ionophorèse a l'avantage d'être totalement indolore ; aucun facteur d'ordre subjectif ne peut venir perturber le résultat et sont évitées les erreurs et imprécisions qui rendent souvent difficile la recherche des troubles de la sensibilité aux divers modes (enfant, sujet non coopérant) ; enfin ce test peut être réalisé sur peau colorée sans aucune difficulté de lecture.

En conclusion, le test sudoral à la ninhydrine, pratique, facile, objectif et de résultat rapide, peut révéler sur une lésion cutanée lèpreuse une anhydrose lésionnelle particulièrement précoce ; il peut apporter ainsi un appui important au diagnostic de maladie de Hansen, même dans des lésions cutanées débutantes...

a et b - Tests négatifs sur peau saine
(sudation provoquée normale).

c- Test positif (anhydrose)
sur une lésion papuleuse
(Lèpre de forme T)

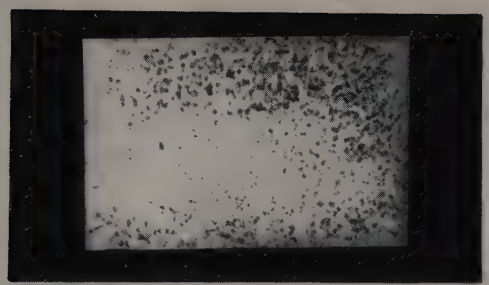
d - Test positif (anhydrose)
sur deux macules achromiques
(Lèpre de forme T)

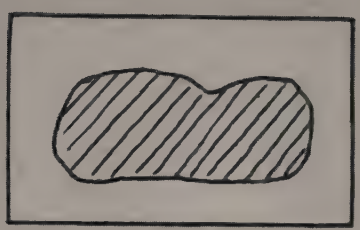
e- Test négatif (sudation normale)
sur une tache dépigmentée non hansénienne

a

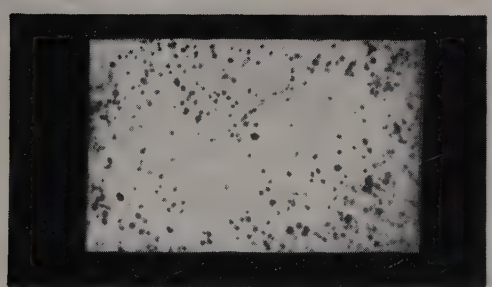
b

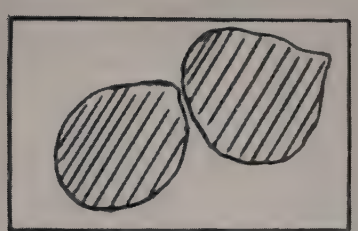
c



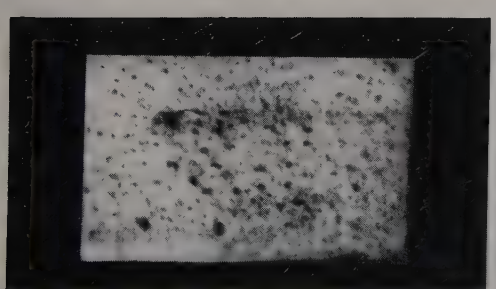


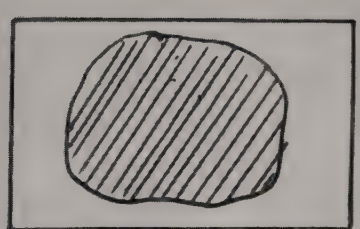
d





e





BIBLIOGRAPHIE

- AFANASSIEFF, A- La valeur pratique du test à la ninhydrine dans les lésions des nerfs de la main . - Thèse médecine Paris 19 novembre 1962

- ARNOLD, H.L.J.- The sweat response to intradermally injected mecholyl ; preliminary raport of its possible use in the diagnosis of leprosy.- Poc. Staff.Meet. Clin. Honolulu II, 1945, 75-81

- ARNOLD, H.L.J.- The intradermal mecholyl test for anidrosis ; a diagnostic aid in leprosy.- Internat. J. Leprosy 1948, 16 : 335-346

ARNOLD H.L.J..- The pilomotor response to intradermally injected nicotine : an aid in exclusing the diagnosis of leprosy.- International J. Leprosy 1953, 21 : p.169

- BROMBERG , M.- Contribution à l'étude de la sudation et des tests sudoraux- Considérations pratiques.- Thèse Médecine Paris- 1953

-BRUN, R., GAY-PRIETO, J., JADASSOHN, W.,- Appareil d'ionophorèse et technique du test de transpiration pour le diagnostic de la lèpre.-J. Suisse Med 1959, 7 : 179

- CARAYON, A., BOURREL, P., LANGUILLON, J;- Chirurgie de la lèpre.- Masson edit. 1964

- CHAUSSINAND, R.- La lèpre.- Expansion scientifique française 2è édition 1955

- DEBERTRAND, P.L.J.- Le test à l'histamine dans le diagnostic précoce de la lèpre.- Thèse Médecine Paris (29-6-1954)

- DEGOS, R.- Dermatologie.- Collection médico-chirurgicale, Flammarion edit.

- DUBOIS, A;, DEGOTTE, C.-Ann. Soc. Belge Med. Trop. 1938, 18, 421

- GRACIANSKY, P. de - Physiologie de la sudation.- Semaine des Hopitaux de Paris 1950, 44 : P .2101

- HIER, S.W., CORNBLEET, BERGEIM. The amino acids of human sweat.- J. Biol. Chem. 1946, 166 : 327

- ISELIN, M., AFANASSIEFF, A., RAIMBAUT, M. - Valeur du test de MOBERG pour l'étude de la sensibilité des doigts.- Mémoires de l'académie de chirurgie 1962, 88, 26-27 : 732-737

- LONGHI, S. - La fonction sudorale et ses troubles. Contribution à l'étude de quelques formes d'hyperhydrose.- Thèse médecine Paris 1954

- MARTINEZ DOMINGUEZ, V. - Early diagnosis of leprosy by study of the sweat response to iontophoresis with parasympathomimetics.- Bull. W.H.O. 1962 26 : 227-231

- MOBERG, E.- Objective method for determining the functionnal value of sensibility in the hand.- J. Bone and Joint Surg. Aout 1958, 40 -B, 3, 454-476

- ODEN, S., VON HOFSTEIN, B.- Detection of finger sprints by the ninhydrine reaction Nature, mars 1954, 173 : 449

- PANKOW, B.S.- Les aminoacides contenus dans la sueur. Vestnik vénéréologuii i dermatologuii. 1953, 3, 18

- RODRIGUEZ, J. PLANTILLA, F.C. - The histamine test as an aid in the diagnosis of early leprosy.- Philipp J. Sciences 1931, 46 : 123

- ROTHMAN, S. - Physiology and Biochemistry of the skin - The University of Chicago Press, 1954

TABLE DES MATIERES

Pages

- INTRODUCTION..... 1
- HISTORIQUE..... 4
- CHAPITRE I : LES BASES DU TEST DE SUDATION DANS LA LEPRE..... 7
- CHAPITRE II : REALISATION TECHNIQUE DU TEST A LA NINHYDRINE..... 15
  - I- Instruments et produits utilisés 15
  - 2- Protocole opératoire..... 21
  - 3- Images obtenues..... 23
- CHAPITRE III : RESULTATS DU TEST DANS DES LESIONS CUTANEES HANSENIENNES OU SUSPECTES OU NON DE MALADIE DE HANSEN 26
  - A- Recherche de l'anhydrose sur des lésions lépreuses..... 27
  - B- Test de sudation dans le diagnostic précoce de la lèpre..... 35
  - C- Recherche du test de sudation en dehors de la lèpre..... 44
- CONCLUSION..... 47
- BIBLIOGRAPHIE..... 49

Vu, Le Président de Thèse,
Professeur F.P. MERKLEN

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

Vu, Le Président de Thèse,

Professeur F.P. MERKLEN

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE